

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-040876

(43)Date of publication of application : 15.02.1994

(51)Int.Cl.

A61K 7/42
A61K 7/00
A61K 31/35
// C07D311/36

(21)Application number : 04-197017

(71)Applicant : KOBE STEEL LTD

(22)Date of filing : 23.07.1992

(72)Inventor : TANIMURA HIROSHI

MIMURA MORIO

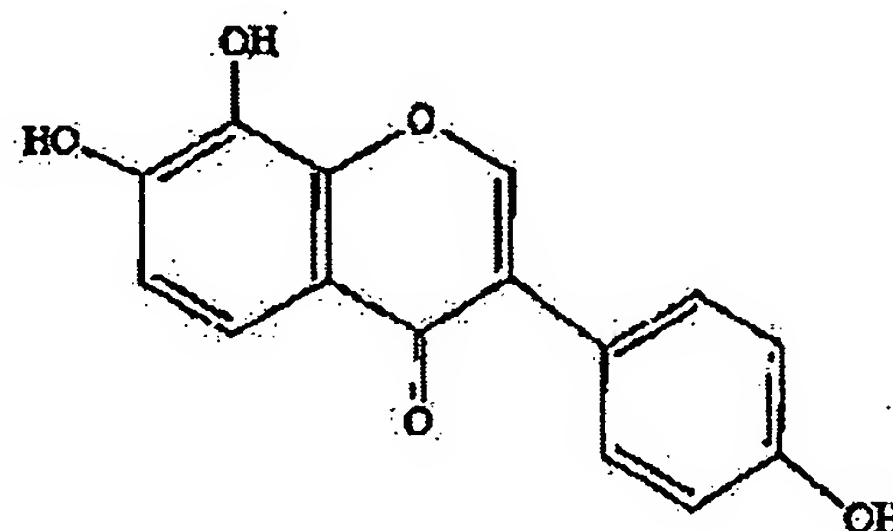
TAKAHARA YOSHIMASA

(54) EXTERNAL PREPARATION FOR SHIELDING HUMAN HEALTH FROM ADVERSE EFFECT DUE TO ULTRAVIOLET LIGHT

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide an external preparation excellent in the shielding activity for human health from adverse effects due to ultraviolet light, useful as a cosmetic base, ointment, etc., containing, as active ingredient, 4',7,8- trihydroxyisoflavon.

CONSTITUTION: The external preparation usable, for example, as a cosmetic containing 0.001-3wt.% of a compound of the formula, or as an ointment containing 0.01-10wt.% of this compound. The compound of the formula can be obtained, for example, by inoculating a medium with a strain of *Aspergillus niger* (IFO-4414) to make a culture under aerobic conditions such as aerating spinner culture pref. at 25-30°C for 1 to 7 days.



(19)日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-40876

(43)公開日 平成6年(1994)2月15日

| (51)Int.Cl. ⁴ | 識別記号 | 片内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|------|---------|-----|--------|
| A 6 1 K 7/42 | | 7252-4C | | |
| 7/00 | D | 9164-4C | | |
| | X | 9164-4C | | |
| 31/36 | | 9360-4C | | |
| # C 0 7 D 311/36 | | 7252-4C | | |

審査請求 未請求 請求項の数1(全 6 頁)

(21)出願番号 特願平4-197017

(22)出願日 平成4年(1992)7月23日

(71)出願人 000001199

株式会社神戸製鋼所

兵庫県神戸市中央区脇浜町1丁目3番18号

(72)発明者 谷村 博司

茨城県つくば市観音台1丁目25番14号 株

式会社神戸製鋼所筑波研究地区内

(72)発明者 三村 精男

茨城県つくば市観音台1丁目25番14号 株

式会社神戸製鋼所筑波研究地区内

(72)発明者 高原 義昌

茨城県つくば市観音台1丁目25番14号 株

式会社神戸製鋼所筑波研究地区内

(74)代理人 弁理士 植木 久一

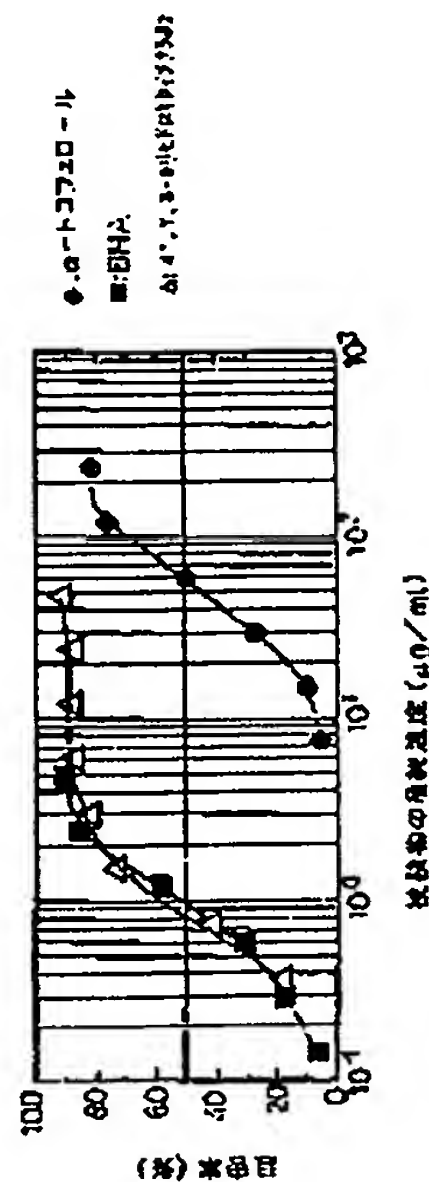
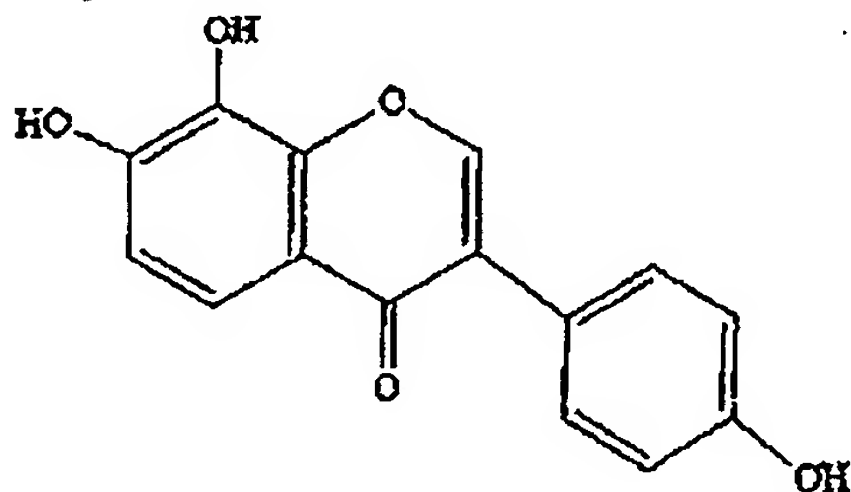
(54)【発明の名称】 紫外線障害防御外用剤

(57)【要約】

【目的】 優れた紫外線障害防御作用を有し、化粧品基剤や軟膏などに配合されて、美白、日焼け防止等に有用な外用剤を提供する。

【構成】 下式で示される4', 7, 8-トリヒドロキシイソフラボンを有効成分として含有する紫外線障害防御外用剤。

【化1】

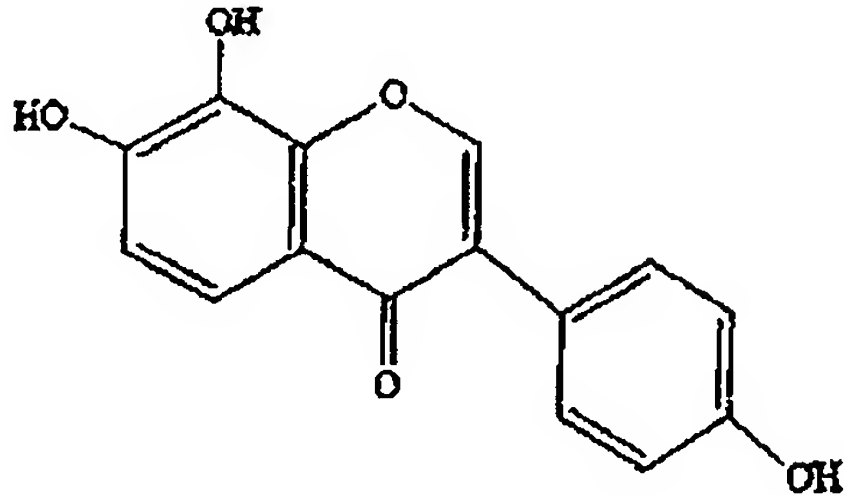


1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下式で示される4', 7, 8-トリヒドロキシイソフラボンを有効成分として含有することを特徴とする紫外線障害防御外用剤。

【化1】



【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、化粧品基剤や軟膏に配合され、美白、日焼け、肌荒れ防止等に有用な紫外線障害防御外用剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 近年光、特に紫外線による皮膚の老化・劣化促進、更には皮膚ガンの発生が問題となっており、各種紫外線吸収剤等の紫外線防御剤が開発されている。特に化粧品の分野においては、皮膚の老化を防ぎ健康な肌を保持したいという要望が強いため、いわゆる日焼け止め用化粧品以外にも、おしろい、ファンデーション等に紫外線防御剤を添加した製品が開発されている。

【0003】 これら紫外線防御剤は、その防御機構から大きく2種類に分けられる。1つは光そのものを遮断するもので、特に紫外線を遮断する効果の高い微粉末状のチタン白や亜鉛華が用いられている。他の1つは特定の波長を吸収する目的で用いられる紫外線吸収剤であり、パラアミノ安息香酸誘導体、サリチル酸誘導体、ベンゾフェノン誘導体、桂皮酸誘導体等が用いられている。しかしながらこれらの紫外線防御剤は、紫外線が皮膚に到達する以前を問題としており、また完全な紫外線遮蔽は極めて困難であるため、皮膚細胞自体の紫外線障害を防止し得るような薬剤の開発が望まれていた。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は以上のような状況に鑑みてなされたものであって、その目的は外用剤として用いることができ、優れた紫外線障害防御効果を有する薬剤を提供することにある。

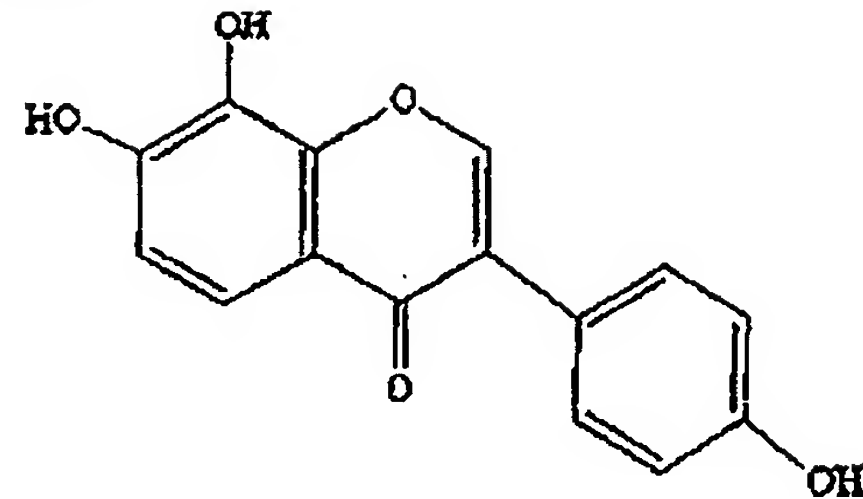
【0005】

【課題を解決するための手段】 上記課題を解決することのできた本発明の紫外線障害防御外用剤は、下式で示される4', 7, 8-トリヒドロキシイソフラボンを有効成分として含有することに要旨を有する。

【0006】

2

【化2】



【0007】

【作用】 本発明者等は、紫外線障害防御外用剤について種々検討した結果、4', 7, 8-トリヒドロキシイソフラボンが紫外線障害防御効果に優れ、しかも外用剤として化粧品基剤や軟膏等に配合した場合安定性等に優れていることを見出し、本発明の完成に至ったものである。4', 7, 8-トリヒドロキシイソフラボンが優れた紫外線障害防御作用を発揮する機序は完全に明らかにされた訳ではないが、概ね以下のようなと考えられる。

【0008】 近年皮膚の紫外線障害の機序の解明が進み、皮膚の老化・劣化や皮膚ガンの発生には、皮膚中の脂質の酸化がその原因の一つとして関与していることが明らかにされている。一方、紫外線によって皮膚の脂質（例えばスクアレンなど）が過酸化される結果、過酸化脂質が生成する。こうした脂質の過酸化を、4', 7, 8-トリヒドロキシイソフラボンは抗酸化的に抑制しているものと考えられる。その結果、皮膚の老化・劣化ひいては皮膚ガンの発生を抑制するものと考えられている。

【0009】 4', 7, 8-トリヒドロキシイソフラボンの構造に関しては、例えばカルマルカルによって報告された化学合成法（Karmarkar, J. Sci. Industr. Res., 20B巻, 344頁（1961年））や、特開平2-124883号公報に記載された放線菌を用いて製造する方法によって製造することもできるが、本発明者らはアスペルギルス属に属する微生物が培養物中に4', 7, 8-トリヒドロキシイソフラボンを生産することを見出し、別途出願した。

【0010】 使用される微生物はアスペルギルス属に属し4', 7, 8-トリヒドロキシイソフラボン生産能を有するものであれば特に制限されないが、例えばアスペルギルス・ニガー（*Aspergillus niger*）、アスペルギルス・ウサミ（*Aspergillus usami*）、アスペルギルス・アワモリ（*Aspergillus awamori*）等が挙げられる。上記アスペルギルス属に属する微生物の代表例として、アスペルギルス・ニガー IFO 4414が挙げられる。

【0011】これらの微生物の菌学的性質は「バージーズ・マニュアル・オブ・システマティック・バクテリオロジー」第8版、ザ・ウィリアムズ・アンド・ウィルキンズ社出版に記載されており、これら菌株は公的微生物保存機関から容易に入手できるものである。これらの微生物を培養するにあたっては、通常真菌類を培養する方法を適用すればよく、培地や培養条件も使用する微生物に応じて適宜決定すればよい。

【0012】培地成分は、使用する微生物が資化できる物質であれば特に制限はなく、炭素源としてはグルコース、麦芽糖、デンプン、大豆粉、コーン・スチープ・リカー、ポテトエキス、或はグルコース、スクロースなどの糖類等を単独で或は2種以上を組み合わせて用いることができる。また窒素源としては、例えばペプトン、肉エキス、酵母エキス、乾燥酵母、コーン・スチープ・リカー、フィッシュ・ミール、大豆粉、大豆蛋白分解物、カゼイン、アミノ酸、尿素等の有機窒素化合物またはアンモニア、アンモニウム塩、硝酸塩等の無機窒素化合物を用いることができる。その他必要に応じ、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、リン酸塩等の無機塩類、更には重金属、ビタミン等の微量栄養源、発育促進物質を適宜添加してもよい。

【0013】培養は振とうまたは通気撹拌培養等によって好気的条件下で行うのが好ましい。培養温度は20～35℃の範囲が好ましく、25～30℃がより好ましい。培養時間は、通常1～7日間であるが、好ましくは培養物中の4', 7, 8-トリヒドロキシイソフラボンの蓄積量が最大に達したときに培養を終了すればよい。液体培養において発泡があるときはシリコン油、植物油、界面活性剤等の消泡剤を適宜使用すればよい。これらの培地組成、培地の液性、培養温度、通気量などの条件は、用いる微生物の種類或は外部の条件等に応じて好ましい結果が得られるように適宜調節、選択されることは言うまでもない。

【0014】このようにして得られた培養物の全体、或は菌体若しくは培養液から採取することができる。まず培養物全体から採取する場合は、培養物を凍結乾燥してその凍結乾燥物を含水アセトンなどの含水親水性有機溶媒で抽出し、得られた抽出液を減圧濃縮する。得られた粗物質は更に、脂溶性物質の精製に通常用いられる公知の方法、例えばカラムクロマトグラフィーによって精製*

<ローション剤>

・ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油
・エタノール
・クエン酸
・クエン酸ナトリウム
・1, 3-ブチレングリコール
・4', 7, 8-トリヒドロキシイソフラボン
・防腐剤

*することができる。また菌体から採取する場合には、まず遠心分離によって菌体と培養液とに分離する。得られた菌体から前記と同様の方法で抽出、分離、精製して4', 7, 8-トリヒドロキシイソフラボンを得ることができる。

【0015】また、培養液から4', 7, 8-トリヒドロキシイソフラボンを採取するには、得られた培養液を酢酸エチル等の非親水性有機溶媒で抽出するか、或は活性炭、アルミナ、多孔性合成高分子、イオン交換樹脂等の吸着材に吸着させて酢酸エチルなどの溶出溶媒で溶出し、得られた抽出液または溶出液を減圧濃縮し、前記と同様の方法で分離精製することができる。

【0016】本発明の外用剤は、紫外線障害の防止を目的とする用途であればクリーム、化粧水、パック、パウダー、ファンデーション等の化粧料の他に、乳剤、ローション剤、軟膏剤等の医薬部外品など種々の外用形態に製剤でき、それぞれの製剤において常用されている基剤、賦形剤、安定剤、顔料、香料、防腐剤、金属封鎖剤、有機酸などを適宜配合してもよい。また紫外線障害防御効果を更に高めるために、紫外線遮断剤或は紫外線吸収剤を配合することも勿論有効である。

【0017】4', 7, 8-トリヒドロキシイソフラボンの含有量は使用形態、使用目的、使用方法、剤形等によって異なるが、例えば化粧料では0.001～3%（重量%、以下同じ）、軟膏剤では0.01～10%である。

【0018】尚、4', 7, 8-トリヒドロキシイソフラボンの急性毒性は、フナヤマ等の報告（J. Antibiotics; 42巻、9号、1350～1355頁、1989年）によればマウス100mg/kgの投与でも毒性が認められないことが確認されている。

【0019】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、下記実施例は本発明を制限するものではなく、前・後記の趣旨を逸脱しない範囲で変更実施することは全て本発明の技術的範囲に含まれる。

実施例1

本発明の紫外線障害防御外用剤を用いた代表的な処方例を挙げるが、勿論これらのみに限定されるものではない。

【0020】

重量部

1. 0

15. 0

0. 1

0. 3

4. 0

0. 05

適量

5
・香料
・精製水
各成分を均一に攪拌、混合、溶解し、ローション剤を得た。
*【0021】
*

<軟膏剤>

- (A) ・モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン
・テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット
・自己乳化型モノステアリン酸グリセリン
・サランミツロウ
・パラフィン
・ステアリン酸
・ベヘニルアルコール
・シアバター
・流動パラフィン
・メチルポリシロキサン
・4, 7, 8-トリヒドロキシイソフラボン
・防腐剤
・香料
(B) ・1, 3-ブチレンジグリコール
・クエン酸
・d1-ラウロイル-L-グルタミン酸ナトリウム
・精製水

5
微量
残余

含量部

1. 0
1. 5
1. 5
2. 0
2. 0
3. 0
3. 0
12. 0
5. 0
0. 01
0. 5
適量
微量
5. 0
0. 3
0. 5
残余

(A) に属する成分を加熱溶解し(油相)、別に(B)に属する成分を加熱溶解した(水相)。油相に水相を添加して攪拌乳化後冷却して軟膏剤を得た。

【0022】試験例1

<紫外線障害防御活性の測定>紫外線障害防御活性の評価法は次の通りである。中波長紫外線障害防御活性は、Namikura (ジャーナル オブ アグリカルチュラ ル フード ケミストリー (J. Agric. Food Chem.), 35巻, 808頁, 1987年) の方法により調製したウサギ赤血球ゴースト膜の懸濁液(蛋白含量2. 0mg, 500 μ l)に、適量量の検検物質を添加した。そして、中波長紫外線灯(313nm, 京芝製, FL20S-E)を25℃, 133分照射した。この中波長紫外線を照射した懸濁液250 μ lに、250 μ lの2M TCA(トリクロロ酢酸)/1. 7M HCl溶液と500 μ lの0. 67%TBA(チオバル

ビツール酸)/4mM NaOHを添加し、100℃で15分反応させた。この反応液を遠心分離し、その上澄みについて、535nmで吸光度測定を行った。コントロール(検検物質無添加)に対するTBA比を過酸化阻害率として示した。結果を図1及び表1に示す。

【0023】長波長紫外線障害防御活性は、0. 1%のリン脂質フォスファチジルコリン(Phosphatidylcholine)の懸濁液(500 μ l)を調製し、この懸濁液に、適量量の検検物質を添加した。そして、長波長紫外線灯(352nm, 東芝製, FL20S-BLB)を25℃, 60分照射した。中波長紫外線の場合と同様に、反応させて、535nmの吸光度を測定し、過酸化阻害率を示した。結果を図2及び表1に示す。

【0024】

【表1】

| 被検物 | 紫外線障害防止活性 (IC_{50} , $\mu g/ml$) | |
|----------------------------|---|--------|
| | 中波長紫外線 | 長波長紫外線 |
| 4', 7, 8-トリ ヒドロキシイソフラボン | 0.85 | 2.4 |
| BHA | 1.0 | 0.6 |
| α -トコフェロール | 60.0 | 20.0 |

* IC_{50} : 紫外線障害を50%防止する濃度 ($\mu g/ml$)

【0025】その結果、4', 7, 8-トリヒドロキシイソフラボンの中波長紫外線障害防止活性は、合成抗酸化剤であるBHA (3-(2)-1-ブチル-4-ヒドロキシアニソール) よりも、1.2倍強く、また α -トコフェロール (ビタミンE) よりも70倍活性が強いことがわかった。長波長紫外線障害防止活性については、BHAの1/4程度であったが、 α -トコフェロールよりも、8倍活性が強いことがわかった。

【0026】

*【発明の効果】本発明は以上のように構成されており、化粧品基剤や軟膏などに配合されて紫外線障害を防ぎ、美白、日焼け、肌荒れ防止等に有用な外用剤を提供できるようになった。

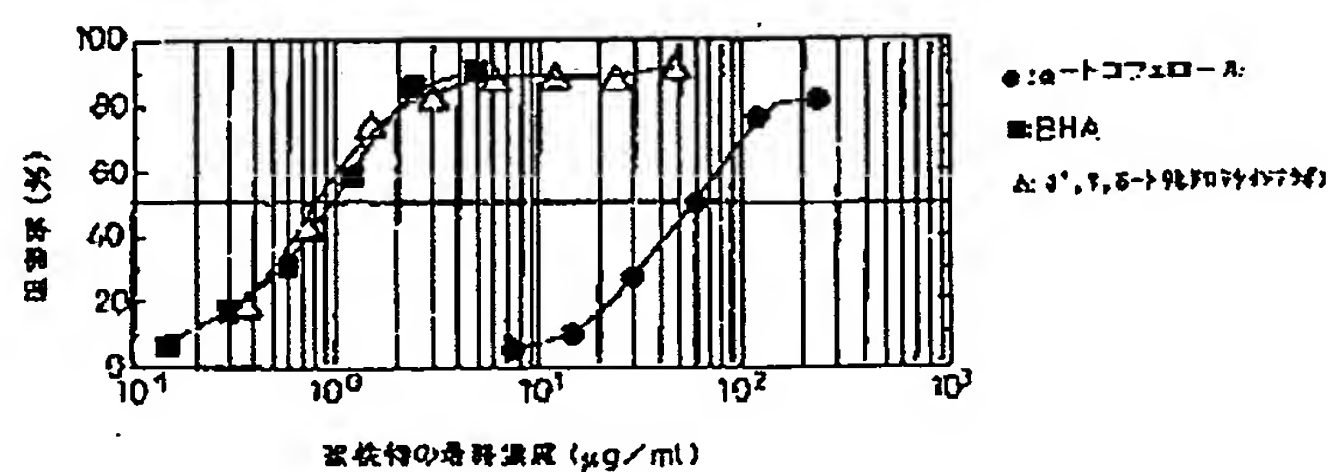
【図面の簡単な説明】

【図1】被検物濃度と中波長紫外線障害防止活性との関係を示すグラフである。

【図2】被検物濃度と長波長紫外線障害防止活性との関係を示すグラフである。

*

【図1】



【図2】

